

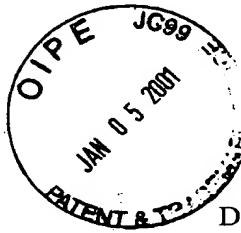
## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of

Hiroyuki KURATA

Application No.: 09/727,699

Filed: December 4, 2000



Docket No.: 108041

For: SIMULATOR, METHOD AND RECORDING MEDIUM FOR SIMULATING A BIOLOGICAL SYSTEM

CLAIM FOR PRIORITYDirector of the U.S. Patent and Trademark Office  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the following foreign country is hereby requested for the above-identified patent application and the priority provided in 35 U.S.C. §119 is hereby claimed:

Japanese Patent Application No. 2000-106295 filed April 7, 2000

In support of this claim, a certified copy of said original foreign application:

  X   is filed herewith.           was filed on          in Parent Application No.          filed         .

RECEIVED  
FEB 13 2001  
Technology Center 2100

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. §119 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of this document.

Respectfully submitted,

James A. Oliff  
Registration No. 27,075Thomas J. Pardini  
Registration No. 30,411

JAO:TJP/cmm

Date: January 5, 2001

OLIFF & BERRIDGE, PLC  
P.O. Box 19928  
Alexandria, Virginia 22320  
Telephone: (703) 836-6400

DEPOSIT ACCOUNT USE  
AUTHORIZATION

Please grant any extension  
necessary for entry;  
Charge any fee due to our  
Deposit Account No. 15-0461

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 4月 7日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-106295

出 願 人  
Applicant(s):

倉田 博之

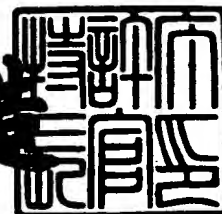


RECEIVED  
FEB 13 2001  
Technology Center 2100

2000年12月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3102386

【書類名】 特許願

【整理番号】 KU0100P001

【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特  
許出願

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1 - 1 7 0 - 2 - 1 0 1

    【氏名】 倉田 博之

【特許出願人】

    【住所又は居所】 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1 - 1 7 0 - 2 - 1 0 1

    【氏名又は名称】 倉田 博之

【代理人】

    【識別番号】 100107113

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 大木 健一

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 082590

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生命システムシミュレータ及び生命システムシミュレーション方法並びに記録媒体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 酵素反応を表す式を、酵素（E）と基質（S）が結合して複合体（E S）が生じる結合相と、前記複合体（E S）から生成物（P）が遊離する反応相とに分割するステップと、

前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用するステップと、

前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用するステップと、

変換された数式に基づき前記結合相のシミュレーションを行うステップと、

変換された数式に基づき前記反応相のシミュレーションを行うステップと、を備える生命システムシミュレーション方法。

【請求項 2】 前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用するステップにおいて、

結合定数 $K_b$ を用いて式を記述するステップと、

前記結合相の記述に現れるこれ以上分割できない要素に対する物質収支の式を生成させるステップとを備えることを特徴とする請求項 1 記載の生命システムシミュレーション方法。

【請求項 3】 前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用するステップにおいて、

前記反応相を時間微分方程式に展開するステップを備えることを特徴とする請求項 1 記載の生命システムシミュレーション方法。

【請求項 4】 さらに、遺伝子の情報が mRNA に転写され、これが翻訳されてタンパク質が形成される過程を示す式から、転写翻訳速度式を生成するステップと、

タンパク量の増減に関する反応を、前記酵素反応を分割して得られた結合相中の式から抽出して前記転写翻訳速度式に加えるステップと、

前記転写翻訳速度式を反応相に割り当てるステップと、を備えることを特徴とする請求項 1 記載の生命システムシミュレーション方法。

【請求項 5】 酵素反応を表す式を受ける入力部と、

前記酵素反応を表す式を、酵素 (E) と基質 (S) が結合して複合体 (E:S) が生じる結合相と、前記複合体 (E:S) から生成物 (P) が遊離する反応相とに分割する式分解部と、

前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用する連立方程式用数式変換部と、

前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用する微分方程式用数式変換部と、

変換された数式に基づき前記結合相及び前記反応相のシミュレーションを行うシミュレーション実行部と、

シミュレーション結果を出力する出力部と、を備える生命システムシミュレータ。

【請求項 6】 生命システムシミュレーションを行うためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体であって、

酵素反応を表す式を、酵素 (E) と基質 (S) が結合して複合体 (E:S) が生じる結合相と、前記複合体 (E:S) から生成物 (P) が遊離する反応相とに分割するステップと、

前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用するステップと、

前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用するステップと、

変換された数式に基づき前記結合相のシミュレーションを行うステップと、

変換された数式に基づき前記反応相のシミュレーションを行うステップと、を備える生命システムシミュレーション方法をコンピュータに実行させるためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、生命システムシミュレータ及び生命システムシミュレーション方法並びに記録媒体に関わる。

【0002】

## 【従来の技術】

生命システム全体を分子レベルで記述する化学反応式に基づき、生命システムの分子間ネットワークを計算によりシミュレーションすることが試みられている。

酵素反応においては、生成物の生成速度は、酵素 (E) と基質 (S) が結合し複合体 (E:S) を形成する速度  $k_1$ 、その複合体が解離して、酵素と基質に解離する速度  $k_{-1}$ 、複合体が反応して、生成物 (P) を遊離する速度  $k_2$  を含む時間微分方程式で記述される。速度定数  $k_1$ 、 $k_{-1}$ 、 $k_2$  を用いて記述する方法をここでは速度パラメータ法と命名する。

## 【0003】

しかしながら、それらの速度を測定することは困難であり、実用上は実験によって測定できる速度定数  $V_{\max}$  ( $= k_2 [E_0]$ ) ( $E_0$  は遊離、複合体の状態を含む全酵素濃度)、ミカエリス定数  $K_m$  ( $= k_1 / (k_{-1} + k_2)$ ) を用いた Michaelis-Menten 式によって酵素反応を記述することが通常であった。また、速度パラメータ法を用いる場合、すべての反応速度パラメータを用いた時間微分方程式によって計算された。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

Michaelis-Menten 式を用いた場合、複合体濃度は定常状態であること、 $[E] \ll [S]$  であることが仮定され、式中に複合体の濃度についての情報は記述に表れない。しかしながら、生命システムの反応においては、反応速度が遅いので、タンパク-タンパクの活性複合体が生成される時間は十分にあり、その複合体濃度は無視できるものではない。また、複合体同士を介した相互作用の連鎖はたいへん長い。よって、Michaelis-Menten 式、および、その修飾型の式では多数の複合体を含む複雑な相互作用を記述することは難しい。正確に言えば、少数の競争反応などを含む小規模な相互作用の反応は Michaelis-Menten 式を修飾することによって記述できるが、大規模で相互作用の連鎖の長い反応系を記述することは困難である。

## 【0005】

一方、速度パラメータ法は正確に分子間相互作用の計算が行えるが、計算速度に関わる問題があった。細胞内においては、分子のモル濃度はタンパクなど比較的モル濃度が小さいものとATPのようにモル濃度の高い物質の濃度差は $10^8$ 以上になる。また、速度定数の差も大きく、 $10^{10}$ 以上になることもある。このようにモル濃度、速度定数の差が非常に大きい場合、これらを時間微分方程式で計算するとき、時間刻み幅を非常に小さくしなければならない。現在のスーパーコンピュータを要しても計算時間は膨大なものとなり、実用上意味をなさなかった。

#### 【0006】

この発明は係る課題を解決するためになされたもので、計算速度を向上して大規模かつ相互作用連鎖の長い生命の分子間ネットワークの計算を可能にする生命システムシミュレータ及び生命システムシミュレーション方法並びに記録媒体を提供することを目的とする。

#### 【0007】

##### 【課題を解決するための手段】

この発明は係る課題を解決するためになされたもので、この発明に係る生命システムシミュレーション方法は、酵素反応を表す式を、酵素（E）と基質（S）が結合して複合体（E：S）が生じる結合相と、前記複合体（E：S）から生成物（P）が遊離する反応相とに分割するステップと、前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用するステップと、前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用するステップと、変換された数式に基づき前記結合相のシミュレーションを行うステップと、変換された数式に基づき前記反応相のシミュレーションを行うステップと、を備える。

#### 【0008】

好ましくは、前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用するステップにおいて、結合定数 $K_b$ を用いて式を記述するステップと、前記結合相の記述に現れるこれ以上分割できない要素に対する物質収支の式を生成させるステップとを備える。

#### 【0009】

好ましくは、前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用するステップに

において、前記反応相を時間微分方程式に展開するステップを備える。

#### 【0010】

好ましくは、酵素 (E) と基質 (S) の濃度差が大きい、すなわち、 $[E] \ll [S]$ 、の場合、有機酸、アミノ酸などの代謝に関わる酵素反応においては、酵素反応式 (1) を結合相と反応相に分割することなく、従来型のMichaelis-Menten式に展開、反応相に割り当てるステップを備える。

#### 【0011】

好ましくは、さらに、遺伝子の情報が mRNA に転写され、これが翻訳されてタンパク質が形成される過程を示す式から、転写翻訳速度式を生成するステップと、タンパク量の増減に関する反応を酵素反応を分割して生じた反応相中の式から抽出して前記転写翻訳速度式に加えるステップと、前記転写翻訳速度式を反応相に割り当てるステップと、を備える。

#### 【0012】

この発明に係る生命システムシミュレータは、酵素反応を表す式を受ける入力部と、前記酵素反応を表す式を、酵素 (E) と基質 (S) が結合して複合体 (E:S) が生じる結合相と、前記複合体 (E:S) から生成物 (P) が遊離する反応相とに分割する式分解部と、前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用する連立方程式用数式変換部と、前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用する微分方程式用数式変換部と、変換された数式に基づき前記結合相及び前記反応相のシミュレーションを行うシミュレーション実行部と、シミュレーション結果を出力する出力部と、を備える。

#### 【0013】

この発明に係るコンピュータ読み取り可能な記録媒体は、酵素反応を表す式を、酵素 (E) と基質 (S) が結合して複合体 (E:S) が生じる結合相と、前記複合体 (E:S) から生成物 (P) が遊離する反応相とに分割するステップと、前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用するステップと、前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用するステップと、変換された数式に基づき前記結合相のシミュレーションを行うステップと、変換された数式に基づき前記反応相のシミュレーションを行うステップと、を備える生命システムシミュレーシ



ョン方法をコンピュータに実行させるためのプログラムを記録したものである。

【 0 0 1 4 】

媒体には、例えば、フロッピーディスク、ハードディスク、磁気テープ、光磁気ディスク、CD-ROM、DVD、ROMカートリッジ、バッテリーバックアップ付きのRAMメモリカートリッジ、フラッシュメモリカートリッジ、不揮発性RAMカートリッジ等を含む。

【 0 0 1 5 】

また、電話回線等の有線通信媒体、マイクロ波回線等の無線通信媒体等の通信媒体を含む。インターネットもここでいう通信媒体に含まれる。

【 0 0 1 6 】

媒体とは、何等かの物理的手段により情報（主にデジタルデータ、プログラム）が記録されているものであって、コンピュータ、専用プロセッサ等の処理装置に所定の機能を行わせることができるものである。要するに、何等かの手段でもってコンピュータにプログラムをダウンロードし、所定の機能を実行させるものであればよい。

【 0 0 1 7 】

【発明の実施の形態】

以下、この発明の実施の形態について詳細に説明する。

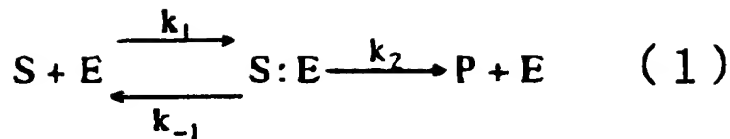
この発明の実施の形態に係る生命システムシミュレータについて説明する。

この発明の実施の形態に係る生命システムシミュレータの目的は、生命システム全体を分子レベルで記述する化学反応式を入力して生命システムのシミュレーションを行うときに、生命システムの分子間ネットワークの計算を高速に行うことである。

前記化学反応式として、例えば次の酵素反応式がある。

【 0 0 1 8 】

【数 1】



Eは酵素、Sは基質、E:Sは酵素-基質複合体である。 $k_1$ 、 $k_{-1}$ 、 $k_2$ は速度定数である。化学反応式(2)は、遺伝子の情報がmRNAに転写され、これが翻訳されてタンパク質が形成される過程を示す式である。

【0019】

この発明の実施の形態に係るプログラムは、上記化学反応式(1)を、結合部分(左)と反応部分(右)に分解する、すなわち、分子間ネットワークを結合相と反応相に分割するとともに、それぞれについて最適な方法を用いてシミュレーションを行うことを特徴とする。それにより、シミュレーションに要する計算速度を大幅に短くすることができる。

【0020】

従来技術では、化学反応式(1)はミカエリス・メンテン(Michaelis-Menten)型の式に変換されるが、この方法は、複合体濃度が定常であること、 $[E] \ll [S]$ を仮定する。また、物質の複合体の項が記述に表れない。従来のこの種のMichaelis-Menten型の式を中心に記述したプログラムは、結合相という概念を取り入れていないので、分子間相互作用が長い連鎖を生成する生命システムの記述を行うことに適していなかった。一方、速度パラメータ法による場合、正確な計算は可能であるが、生命システムのように分子モル濃度、速度定数の差が非常に大きい場合、これらを時間微分方程式で計算するとき、時間刻み幅を非常に小さくしなければならなかった。現在のスーパーコンピュータを要しても計算時間は膨大なものとなり、実用上意味をなさなかった。

【0021】

また、この発明の実施の形態では、生命システム中の膨大なパラメータの値を調節するプログラムを、遺伝的アルゴリズムを用いて作成した。遺伝的アルゴリズムは既知であるが、生命システムパラメータ調節に応用された例はほとんどない。方程式系に登場するパラメータはすべて自動的に命名される。

## 【 0 0 2 2 】

この発明の実施の形態によれば、次のような効果が得られる。

1. 計算速度が劇的に向上し、大規模な生命システムの計算が可能となった。
2. 化学反応式の追加、修正が簡単に行える。
3. 動力学パラメータの値が時間依存する場合でも、これに対応できる。
4. 並列処理計算機への移植が容易である。
5. ユーザーがプログラムを共有することによって、各自のシステムをもちより、統一することができる。

## 【 0 0 2 3 】

図 1 は、この発明の実施の形態に係る生命システムシミュレータの機能ブロック図を示す。入力部 1 は、外部から処理すべき式を受け入れて式分解部 2 に送る。式分解部 2 は、与えられた式を結合相（例えば、化学反応式（1）の左辺）と反応相（例えば、化学反応式（1）の右辺）に分解するとともに、それぞれを連立方程式用数式変換部 3 と微分方程式用数式変換部 4 に送る。連立方程式用数式変換部 3 は、与えられた式を、例えば、Newton-Raphson法を用いて解くことができるように数式変換を行う。微分方程式用数式変換部 4 は、与えられた式を、例えば、Runge-Kutta法を用いて解くことができるように数式変換を行う。シミュレーション実行部 5 は、連立方程式用数式変換部 3 及び微分方程式用数式変換部 4 から変換後の数式を受けてシミュレーションを実行する。出力部 6 はシミュレーション結果を出力する。

## 【 0 0 2 4 】

酵素反応においては、生成物の生成速度は、酵素（E）と基質（S）が結合し複合体（E:S）を形成する速度（結合速度） $k_1$ 、その複合体が解離して、酵素と基質に解離する速度（解離速度） $k_{-1}$ 、複合体が反応して、生成物（P）を遊離する反応速度 $k_2$ を含む時間微分方程式で記述される。

## 【0025】

従来の方法では、 $V_{\max}$  ( $= k_2 [E_0]$ ) ( $E_0$ は遊離、複合体の状態を含む全酵素濃度)と $K_m$  ( $= k_1 / (k_{-1} + k_2)$ )を用いてMichaelis-Menten 式によって酵素反応を記述することが通常であった。この場合、複合体濃度は定常状態であること、 $[E] \ll [S]$ であることが仮定され、Michaelis-Menten 式では複合体の濃度についての情報は記述に表れない。しかしながら、生命システムの反応においては、反応速度が遅いので、タンパク-タンパクの活性複合体が生成される時間は十分にあり、その複合体濃度は無視できるものではない。また、複合体同士を介した相互作用の連鎖はたいへん長い。よって、Michaelis-Menten 式および、その修飾型の式では大規模かつ複雑な生命分子間の相互作用を記述することは困難であった。正確に言えば、少数の競争反応などを含む小規模な相互作用の反応はMichaelis-Menten 式を修飾することによって記述できるが、大規模で相互作用の連鎖の長い反応系を記述することはできなかった。

## 【0026】

一方、 $k_1$ 、 $k_{-1}$ 、 $k_2$ のすべての速度定数を用いれば、生命システムの正確な記述が行えるが、計算速度に関わる問題があった。細胞においては、タンパクなど比較的モル濃度が小さいものとATPのようにモル濃度の高い分子が共存し、その濃度差は $10^8$ 以上になる。また、速度定数の差も同様に $10^{10}$ 以上になっている。このように濃度、速度定数の差が非常に大きい場合、これらを時間微分方程式で計算するとき、時間刻み幅を非常に小さくしなければならない。現在のスーパーコンピュータを要しても計算時間は膨大なものとなり、實際上計算は不可能であった。

## 【0027】

これに対してこの発明の実施の形態に係るシステム／方法によれば、化学反応式を結合相と反応相に分けて処理することにより、微分方程式の時間刻みを大きくとることができる。これは、きわめて速度定数の差の大きい基質、酵素の結合反応に関わる結合速度パラメータ $k_1$ と解離速度パラメータ $k_{-1}$ を結合定数 ( $K_b = k_1 / k_{-1}$ ) としてまとめてしまう方法である。その結果、分子間の相互作用による分子同士の結合状態を微分方程式ではなく、連立方程式として解くことが

できる。分子同士の複合体形成に関わる段階を高速に計算することが可能になる。

#### 【 0 0 2 8 】

図 2 は、この発明の実施の形態に係るシステム／方法の処理のフローチャートである。

まず、化学反応式を入力し (S 1)、連立方程式の系と微分方程式の系に分けて、それぞれ数式変換を行う。そして、変数動力学パラメータの名前を付ける (S 2)。全ての変数、動力学パラメータをプログラムで使いやすいように配列変数に変換する (S 3)。連立方程式はNewton-Raphson法、微分方程式はRunge-Kutta法などで解けるように数式変換する (S 4)。そして、変換された数式をコンパイルしてシミュレーションを実行する (S 5)。多変数連立方程式の解が必ず求められことを示す方法を記す。遺伝的アルゴリズムを用いて、複数のパラメータの値を調節する。

#### 【 0 0 2 9 】

多変数連立方程式の解が必ず求められことを示す方法について簡単に説明を加える。結合相においては基質、酵素のモル濃度、結合定数から記述される連立方程式となる。対象の生命システムの規模によって異なるが、式数は百、千以上の膨大なものになることが予想される。よって、このような連立方程式の解を求める方法が必要である。

#### 【 0 0 3 0 】

結合相の連立方程式は、結合定数 ( $K_b$ ) を結合速度 ( $k_1$ )、解離速度 ( $k_{-1}$ ) に分解することによって速度パラメータ法による微分方程式に書きなおすことができる。この場合、微分方程式の定常解が連立方程式の解となる。このとき、微分方程式の計算時間が膨大なものにならないように、結合定数として本来値より小さいものを与えれば、 $k_1$  と  $k_{-1}$  の差は小さくなるので、時間刻みを大きくとることができる。定常解が与えられたならば、その値を初期値とし、結合定数の値を少しずつ本来の目標値に近づけながら、連立方程式を繰り返し解くことによって、目的の連立方程式の解を求めることができる。

#### 【 0 0 3 1 】

遺伝的アルゴリズムを用いて、複数のパラメータの値を調節する点について簡単に説明を加える。生命システムに含まれるすべての分子のモル濃度は、速度定数（転写速度、翻訳速度を含む）、結合定数によって計算される。生命システムの目的が達成されるような速度定数、結合定数パラメータをチューニングすることが必要である。そのチューニング方法として遺伝的アルゴリズムを用いる。パラメータセット（クロモゾームと呼ぶ）を複数用意し、それらのパラメータセットの中から目的に近いもの、すなわち適応度の高いものを選択する。選択されたものの同士のランダムな交叉、あるいは、ランダムに選んだパラメータの値の突然変異を行って、より適応度の高いパラメータセットを探索する。

## 【0032】

図3は、図2のフローチャートの一部をさらに詳しく説明するためのフローチャートである。図3は化学反応式(1)を数学式へ変換する手順を示す。

まず、化学反応式(1)を結合相と反応相に分解する(S10)。生命システムにおいては、分子同士の結合による複合体の形成、その複合体の反応による物質の変換が絶えず進行している。結合反応速度に関わる解離速度 $k_{-1}$ が物質の変換をともしなう反応速度 $k_2$ に較べて、非常に速いと仮定すると、結合相による複合体の形成とその複合体の反応による物質変換の部分を分割することができる。結合反応においては物質の変換は伴わないので、分子の分配と考えることができる。よって時間を含まない連立方程式系で解法することができる。反応相は、結合相で生じた酵素基質複合体が反応を行い、生成物を遊離する反応、Michaelis-Menten型の式で記述される反応、転写翻訳反応式からなっている。これらは通常の時間微分方程式で記述が可能なものである。

## 【0033】

結合相について次の処理を行う(S11)。

1. 結合定数 $K_b$ を用いて式を記述する。結合定数の名前を $K_b$  ( $A+B \rightleftharpoons A:B$ ) のように付ける。
2. 結合相の記述に現れるこれ以上分割できない要素に対する物質収支の式を生成させる。

反応相について次の処理を行う(S12)。

化学反応式(1)の右側部分の反応速度式を生成するとともに、パラメータの名前を付ける。

結合相と反応相を分割整理する(S13)。

結合相は連立方程式系に、反応相は微分方程式系に変換する。パラメータ名は自動的に命名され、その反応の種類に応じて分類整理する(S14)。

#### 【0034】

図4は、図2のフローチャートの一部をさらに詳しく説明するためのフローチャートである。図4は化学反応式(1)を数学式へ変換する、図3とは別の手順を示す。

化学反応式(1)をMichelis-Meten式の形の微分法的式に展開する(S20)。

#### 【0035】

S20の処理について、さらに詳しく説明を加える。

例えば有機酸、アミノ酸などの代謝に関わる酵素反応において、酵素(E)と基質(S)のモル濃度差が大きい、すなわち、 $[E] \ll [S]$ 、の場合、酵素反応式(1)を結合相と反応相に分割することなく、従来型のMichaelis-Menten式に展開、反応相に割り当てることが可能である。また、その方が計算上有利である。なぜなら、結合相を支配する連立方程式は極端にモル濃度差がある分子の相互作用を正確に計算することは得意ではないからである。この方法は結合相における物質収支に関わる連立方程式から、酵素に較べモル濃度の高い基質に関わる収支式を取り除くことを可能にし、連立方程式の解法を容易にすることができる。

#### 【0036】

結合相と反応相を分割整理する(S13)。

結合相は連立方程式系に、反応相は微分方程式系に変換する。パラメータ名は自動的に命名され、その反応の種類に応じて分類整理する(S14)。

#### 【0037】

図5は、図2のフローチャートの一部をさらに詳しく説明するためのフローチャートである。図5は化学反応式(1)と(2)を数学式へ変換する手順を示す。

化学反応式 (2) から、転写翻訳速度式を生成する (S 3 0)。

タンパク量の増減に係る反応を化学反応式 (1) から見つけて式中加入する (S 3 1)。

転写翻訳に関わるパラメータ名を付ける。例えば、タンパク p に対する転写速度パラメータの名前を  $km(p)$  のように付ける (S 3 2)。

結合相と反応相を分割整理する (S 1 3)。

結合相は連立方程式系に、反応相は微分方程式系に変換する。パラメータ名は自動的に命名され、その反応の種類に応じて分類整理する (S 1 4)。

#### 【 0 0 3 8 】

分子レベルから生命システムを合成する場合の問題は、すべての生化学パラメータ (速度定数、結合定数、物質濃度など) を測定することがきわめて難しいことである。細胞内外の条件の変化により、パラメータの値は時々刻々変化するようなパラメータの値を実験的に求めることは量的、質的に困難な課題である。生命システム解析において大切なことは生命システムの詳細を記述することではなく、生命システムの設計原理とよべるようなものを抽出することである。生命の詳細にとらわれている限り、このような根本的な問題解決にならない。生命の分子レベルの信号伝達経路を抽象的なアルゴリズムというレベルで考え、人工物のアルゴリズムと比較することによって、生命システムの設計原理が現れてくると考えられる。本発明は分子の信号伝達回路のアルゴリズムを動的プロセスに忠実に変換する方法である。

#### 【 0 0 3 9 】

将来的には、設計原理仮説は生物学的実験で検証することが求められる。コンピュータによるシステム予測と実験による検証というシステム生物学というような新しい方法論を提供することが可能になる。

#### 【 0 0 4 0 】

本発明は、以上の実施の形態に限定されることなく、特許請求の範囲に記載された発明の範囲内で、種々の変更が可能であり、それらも本発明の範囲内に包含されるものであることは言うまでもない。

#### 【 0 0 4 1 】



また、本明細書において、手段とは必ずしも物理的手段を意味するものではなく、各手段の機能が、ソフトウェアによって実現される場合も包含する。さらに、一つの手段の機能が、二つ以上の物理的手段により実現されても、若しくは、二つ以上の手段の機能が、一つの物理的手段により実現されてもよい。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 この発明の実施の形態に係る生命システムシミュレータの機能ブロック図を示す。

【図 2】 この発明の実施の形態に係るシステム／方法の処理のフローチャートである。

【図 3】 図 2 のフローチャートの一部をさらに詳しく説明するためのフローチャートである。

【図 4】 図 2 のフローチャートの一部をさらに詳しく説明するためのフローチャートである。

【図 5】 図 2 のフローチャートの一部をさらに詳しく説明するためのフローチャートである。

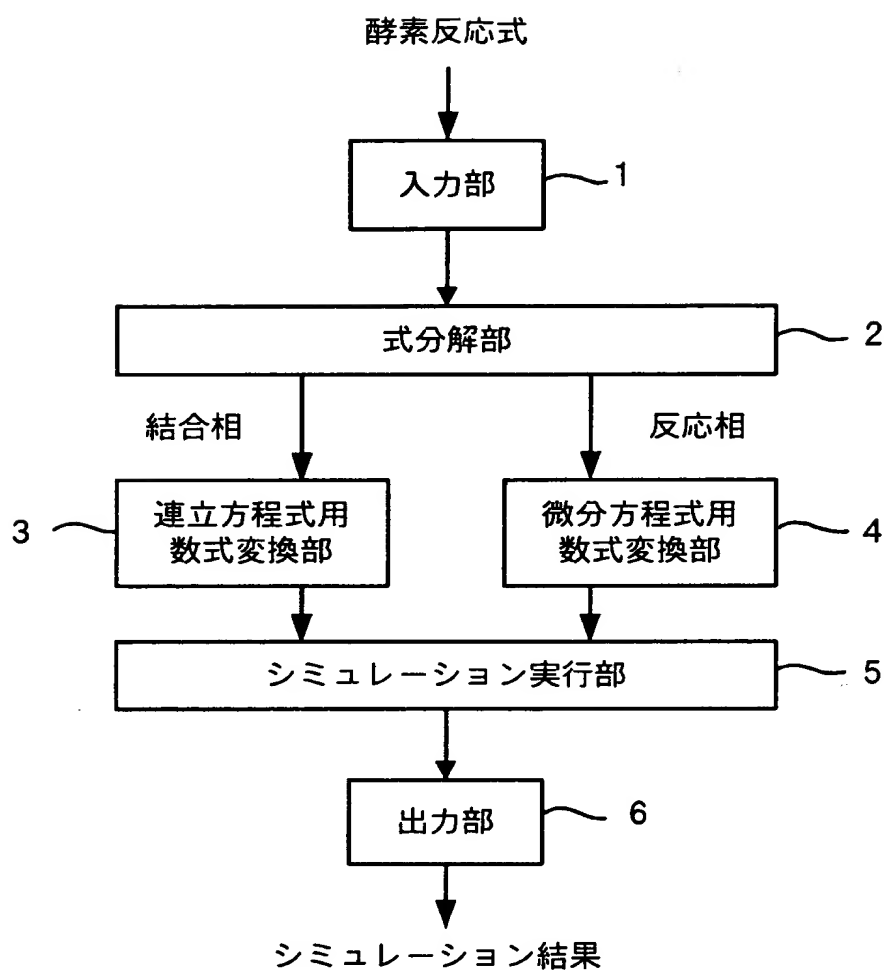
【符号の説明】

- 1 入力部
- 2 式分解部
- 3 連立方程式用数式変換部
- 4 微分方程式用数式変換部
- 5 シミュレーション実行部
- 6 出力部

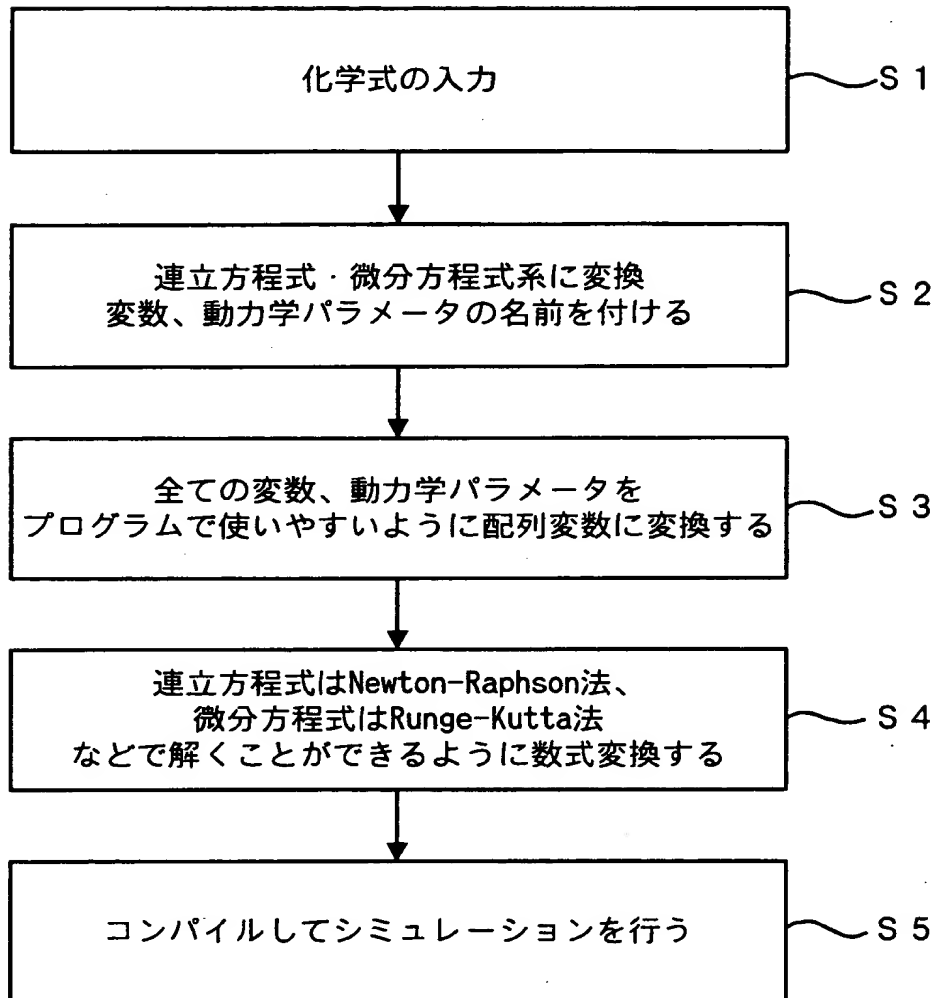
【書類名】

図面

【図 1】

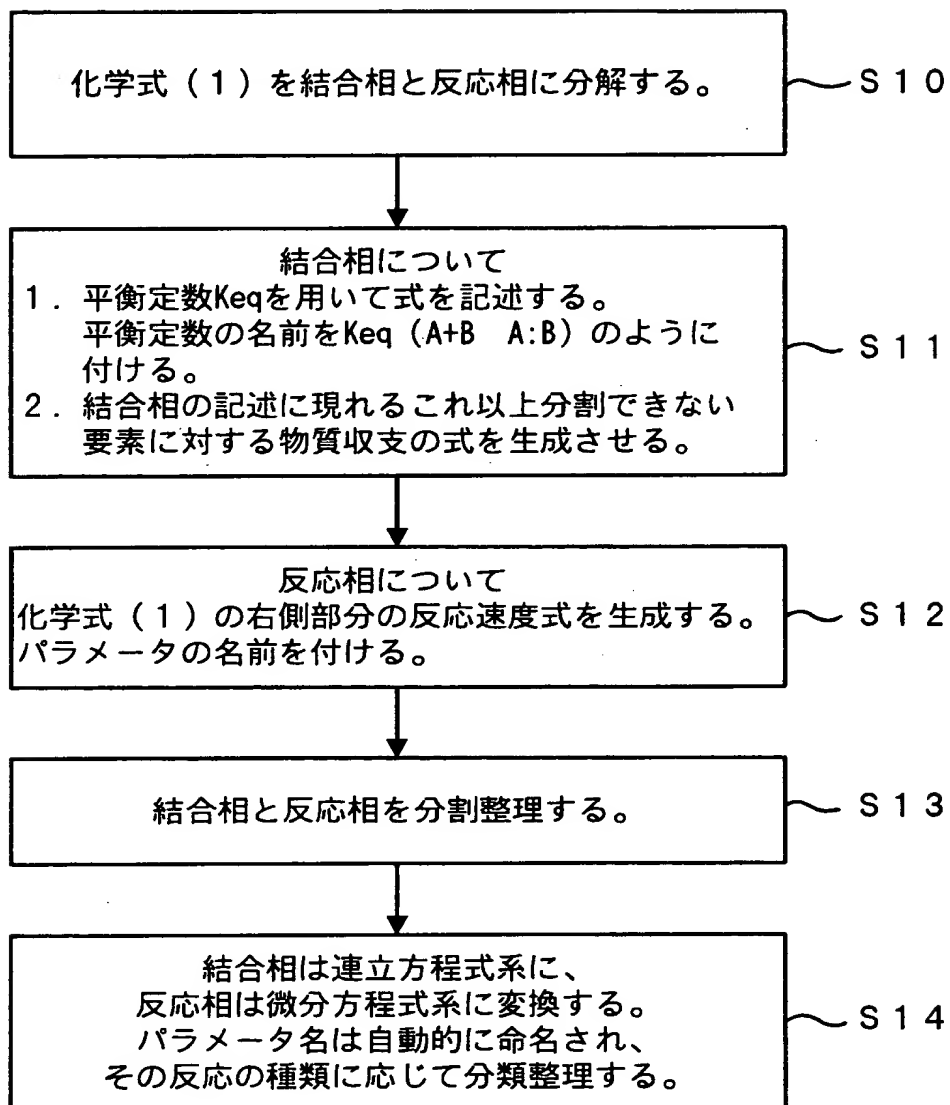


【図 2】



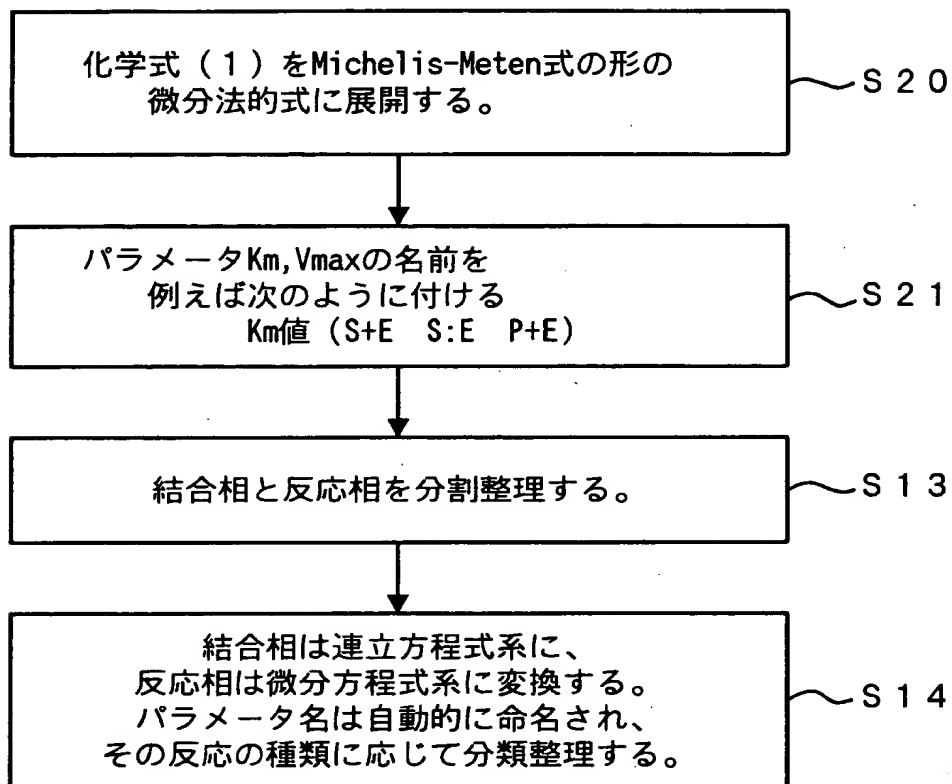
【図 3】

化学式 (1) を数学式へ変換する手順 (その 1)



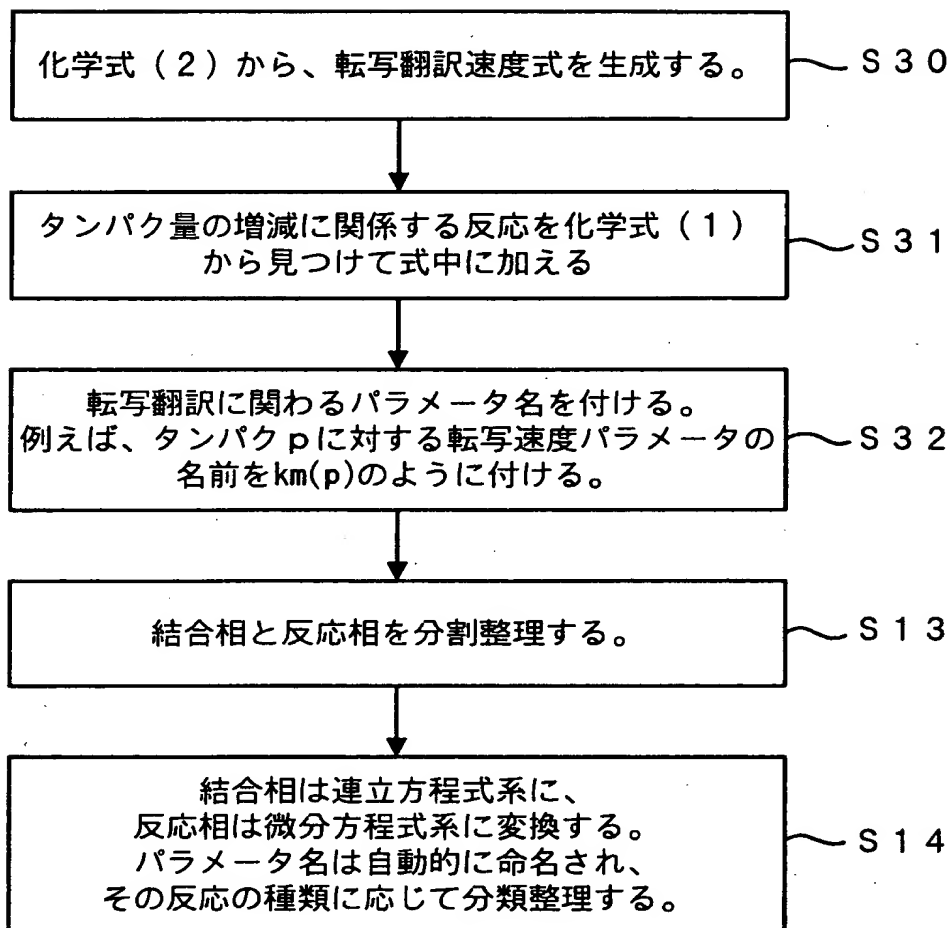
【図 4】

化学式 (1) を数学式へ変換する手順 (その 2)



【図 5】

化学式 (1) と (2) を数学式へ変換する手順



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 計算速度を向上して大規模な生命システムの計算を可能とする生命システムシミュレータ及び生命システムシミュレーション方法並びに記録媒体を提供する。

【解決手段】 この発明に係る生命システムシミュレータは、酵素反応を表す式を受ける入力部と、前記酵素反応を表す式を、酵素（E）と基質（S）が結合して複合体（E S）が生じる結合相と、前記複合体（E S）から生成物（P）が遊離する反応相とに分割する式分解部と、前記結合相に連立方程式用の数式変換処理を適用する連立方程式用数式変換部と、前記反応相に微分方程式用の数式変換処理を適用する微分方程式用数式変換部と、変換された数式に基づき前記結合相及び前記反応相のシミュレーションを行うシミュレーション実行部と、シミュレーション結果を出力する出力部と、を備える。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-106295
受付番号	50000442317
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成12年 5月31日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 4月 7日
-------	-------------



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[500163067]

1. 変更年月日 2000年 4月 7日

[変更理由] 新規登録

住 所 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-170-2-101

氏 名 倉田 博之